

## TEMA 16 COADYUVANTES EN LA TERAPÉUTICA ANALGÉSICA

### 1. INTRODUCCIÓN

El tratamiento del dolor crónico, tanto benigno como oncológico, precisa con frecuencia la utilización de una serie de fármacos características farmacológicas muy diversa pero que todos presentan en común un hecho: poseen propiedades analgésicas en el tratamiento del dolor neuropático (antidepresivos, neurolépticos, anticonvulsivantes, antiarrítmicos) o bien potencian la acción de los analgésicos (corticoides).

En este tema se describen las principales características de estos compuestos. En la Tabla 1 se recogen los principales compuestos de cada grupo terapéutico.

### 2. FÁRMACOS NEUROLÉPTICOS

Los neurolépticos, antipsicóticos o tranquilizantes mayores se utilizan para el tratamiento de las psicosis de cualquier etiología (esencial, orgánica o tóxica). Actúan fundamentalmente por bloqueo de los receptores dopaminérgicos  $D_2$  localizados en diversas estructuras del sistema nervioso central, aunque muchos antipsicóticos bloquean otros sistemas de neurotransmisión especialmente adrenérgica y colinérgica.

Pueden producir diversos síntomas extrapiramidales en forma de distonías agudas (tortícolis, crisis oculogiras, protrusión de la lengua, etc.) que mejoran o desaparecen tras el tratamiento con antimuscarínicos de acción central como el biperideno. La sedación y la somnolencia (relacionada con la acción de bloqueadora  $\alpha$  adrenérgica) es especialmente notable con compuestos como levopromazina. También puede producir retrasos en la conducción y alteraciones de la repolarización ventricular. Otros efectos frecuentes derivan del bloqueo de los receptores colinérgicos muscarínicos entre los que destaca sequedad de boca, estreñimiento, retención de orina y dificultad de acomodación visual y ocasionalmente estado confusional.

Los neurolépticos potencian las acciones de los depresores del sistema nervioso central como el alcohol, opioides, ansiolíticos, hipnóticos y anestésicos y por su capacidad de bloquear receptores adrenérgicos potencia la acción de fármacos hipotensores.

Entre sus principales indicaciones clínicas en Anestesiología destacan:

- Agitación psicomotora. El fármaco más utilizado con esta finalidad es el haloperidol por su amplia experiencia, aceptable tolerancia y bajo riesgo cuando se aplica de forma ocasional.
- Dolor crónico.
- Los neurolépticos se han utilizado en el tratamiento del dolor crónico tipo neuralgia (postherpética, diabética) y también con resultados variables en cefaleas rebeldes, dolor talámico, síndrome de dolor regional complejo y otros.
- En el dolor oncológico aumenta la eficacia de otros tratamientos, especialmente asociados a antidepresivos tricíclicos. Se prefiere utilizar neurolépticos cuando los antidepresivos han perdido parte o toda su eficacia, ya que son mejor tolerados en administración crónica.

### 3. ANTIDEPRESIVOS

Los fármacos antidepresivos (AD) constituyen un heterogéneo grupo farmacológico utilizado en el tratamiento de la depresión y como medicación coadyuvante en el dolor crónico. Inicialmente este grupo estaba constituido por los inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) de poco interés en el tratamiento del dolor y los antidepresivos tricíclicos (ADT), a los que se han ido sumando otros fármacos con posterioridad: inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), antagonistas  $\alpha_2$ , inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina, etc.

El mecanismo de la acción antidepresiva de estos fármacos es complejo, pero básicamente actúan incrementando la concentración sináptica de monoaminas (noradrenalina, serotonina) al impedir su recaptación (ADT, ISRS). Estos fármacos desarrollan un eficaz efecto antidepresivo incrementando el estado de ánimo y la actividad diaria del paciente. Además los ADT, y especialmente la amitriptilina, producen sedación, desarrollan un efecto analgésico en el dolor de tipo neuropático y actúan como coadyuvantes de la terapia analgésica.

La mayoría de los efectos adversos derivan de las acciones anticolinérgicas de los ADT (sequedad de boca, dificultad para la acomodación, visión borrosa, estreñimiento, retención urinaria, taquicardia, alteraciones cognitivas -confusión, alteraciones de la memoria-) y las acciones cardiovasculares de los ADT (alteraciones del ritmo cardíaco, graves en ocasiones, e hipotensión postural). Algunos ISRS inhiben la actividad del citocromo P450 y retrasan el metabolismo de otros fármacos incrementando su vida media de eliminación.

Los fármacos AD constituyen un importante pilar en el tratamiento del dolor crónico:

- En el tratamiento del dolor crónico de tipo neuropático, los AD se utilizan generalmente asociados a la medicación de base (analgésicos o Anticonvulsivantes). El compuesto mas utilizado tradicionalmente es la amitriptilina aunque se han utilizado ISRS.
- En el tratamiento del dolor oncológico, los AD (especialmente la amitriptilina) potencian la acción de los opioides, tienen un discreto efecto AD y desarrollan un efecto sedante muy beneficioso en la fase terminal

#### 4. ANTICONVULSIVANTES

Los fármacos anticonvulsivantes son depresores selectivos del sistema nervioso que se utilizan en la profilaxis y tratamiento de los estados convulsivos aunque en la última década se ha incrementado notablemente su utilización como analgésicos constituyendo en la actualidad la medicación de base en el tratamiento del dolor neuropático. Los compuestos más utilizados con esta finalidad son Gabapentina y más recientemente Pregabalina y Oxcarbazepina.

Aunque el mecanismo de acción de estos compuestos no es del todo conocido se sabe que producen inhibición neuronal bloqueando canales de Na<sup>+</sup> o incrementando la actividad del neurotransmisor inhibitorio GABA. Su utilización clínica se acompaña de sedación con sensación de cansancio y somnolencia que se puede traducir en una incapacidad para concentrarse o manejar vehículos, especialmente cuando se asocian a otros depresores del sistema nervioso (benzodiazepinas o alcohol).

Se utilizan para el tratamiento del dolor neuropático, especialmente del dolor de carácter lacerante que acompaña a las neuropatías.

#### 5. ANTIARRÍTMICOS

Constituyen un grupo muy heterogéneo de fármacos, útiles en la profilaxis y tratamiento de las arritmias cardíacas. Aunque existen varios grupos de antiarrítmicos, los que se han utilizado para el tratamiento del dolor crónico son los pertenecientes al grupo Ib (especialmente lidocaína y mexiletina). Estos compuestos producen un bloqueo ligero sobre los canales de Na<sup>+</sup> voltaje-dependiente acortando la duración del potencial de acción.

Son fármacos con rango terapéutico estrecho (pueden producir cardiodepresión y bloqueo AV), por lo que su papel en el tratamiento del dolor neuropático ha quedado relegado a un segundo plano.

En la actualidad se utilizan por vía iv en dosis única para comprobar el grado de respuesta de un dolor crónico de características imprecisas a un tratamiento antineuropático con anticonvulsivantes. En caso de respuesta afirmativa se iniciaría el tratamiento.

#### 6. CORTICOIDES

Los corticoides constituyen un elemento esencial en la medicación coadyuvante del dolor con componente inflamatorio aunque su utilización requiere la adopción de una serie de medidas encaminadas a prevenir efectos adversos especialmente cuando se administran a pacientes que especiales factores de riesgo de complicaciones (portador de infecciones, inmunodepresión, insuficiencia renal, insuficiencia cardíaca, ascitis, diabetes, hipertensión arterial, úlcus péptico, osteoporosis, epilepsia o alteraciones de la personalidad como psicopatías). Para evitar su aparición se precisa una evaluación del paciente que implique: despistaje de TBC, diabetes subclínica, osteoporosis, úlcus, HTA o antecedentes de trastorno psiquiátrico.

Además, se adoptarán medidas encaminadas a disminuir los efectos adversos mediante dieta o medicación complementaria: Disminuir ingesta calórica, restricción de sodio, suplementos de potasio y calcio, tratamiento gastroprotector y en caso de tratamiento prolongado retirar la medicación de forma gradual para prevenir la aparición de insuficiencia suprarrenal aguda tras tratamiento crónico con corticoides. La retirada se debe realizar de forma progresiva. Los primeros descensos de la dosis diaria se pueden realizar en pocos días. Sin embargo, al aproximarse a la dosis necesaria para frenar la producción endógena de corticoides (entre 5-10 mg de prednisona/día, por ejemplo) la reducción debe realizarse de forma muy gradual (semanas) permitiendo la regeneración de la glándula e impidiendo la aparición de insuficiencia suprarrenal aguda.

Los corticoides más utilizados como coadyuvantes del dolor son prednisona y metilprednisona que prácticamente no poseen efecto mineralcorticoide.

Su potente efecto antiinflamatorio potencia de forma muy eficaz a los fármacos analgésicos en cualquier tipo de dolor (nociceptivo, neuropático u oncológico) en el que exista un componente inflamatorio.

## **7. OTROS FÁRMACOS**

En el tratamiento del dolor crónico se producen con frecuencia efectos adversos o síntomas acompañantes (estreñimiento, náuseas, vómitos, ansiedad, agitación, insomnio) que en muchos casos requiere un tratamiento asociado a la medicación principal. Este tratamiento incluye la utilización de antiulcerosos, antieméticos, ansiolíticos, hipnóticos y laxantes. La Tabla 1 recoge los principales preparados y sus características.

Tabla 1. Principales características de los fármacos coadyuvantes y medicación complementaria

grupo	genérico	comercial	Presentación (mg)	dosis habitual	características
Antidepresivos	amitriptilina	tryptizol®	tabl 10,25,50,75	1 comp 10/24h (noche)	Tricíclico, efecto analgésico, anticolinérgico, arritmógeno, hipotensión ortostática, sedante. Útiles en neuropatías de cualquier tipo ( NPH, diabética, cancerosa, facial), depresión por cáncer.
	imipramina	tofranil®	gg 10, 25,50	1 gg 10-50/8h	Ídem que amitriptilina pero incisivo (menos efecto sedante)
Neurolépticos	levopromazina	sinogan®	comp 25 gotas 1gota=1mg	10 gotas/24h (noche)	Bloqueo alfa adrenérgico, anticolinérgico, extrapiramidalismo. Sedante
	haloperidol	haloperidol®	comp 10 gotas 1 ml=2mg	10-20 gotas/8h	Ídem que levopromazina. Mas incisivo. Útil en tratamiento de agitación psicomotriz.
Corticoides	prednisolona	dacortin®	Comp 2,5,5,30	1 comp 30/24h	Precauciones: Úlcus, HTA, diabetes, infecciones. Retirada lenta (peligro insuficiencia suprarrenal aguda)
	metprednisolona	urbason®	comp 4,16,40 inyec 8,20,40	16-20 mg/24h	Ídem
Anticonvulsivantes	Gabapentina	Neurontin®	Comp 100,300,400		
Antiarrítmicos	Mexiletina	mexitil®	comp 200 inyec 250	1/2-1 comp/8h	Efectos adversos gastrointestinales, temblor, nistagmo e hipotensión
Hipnóticos	lormetazepam	noctamid®	comp 1m	1 comp/24h	Vida media corta.
Ansiolíticos	cloracepato	tranxilum®	caps 5,10,15,50 inyect 20,50,100	10-50 mg/24h noche 20-50 mg/24h noche	Vida media larga. Efecto residual por la mañana (precaución con vehículos.
antieméticos	metoclopramida	primperam®	comp 10 gotas 1ml=2,6 mg inyect 10, 100	1 comp/8h 5 ml/8h 1 inyec/8h	Posibilidad d reacción extrapiramidal en pacientes susceptibles. Tratar con biperideno (akinetón ®) un antimuscarínico.
	ondasetrona	zofran	comp 4,8 inyec 4, 8	2 comp/8h 1 inyec/8h	
antiulcerosos	ranitidina	coralen®	comp 150, 300 inyect 50	1 comp 300/24h noche 1 inyect/6-8h	Reducir dosis en insuficiencia renal
	omeprazol	losec®	caps 20 inyect 40	1 caps/24h 1 inyect/24h	
laxantes	senosidos	puntual®	gotas	16 gg/24h	
	lactulosa	dupalac®	solución	10 ml/8h	
	picosulfato	evacuol®	solución	gotas	